

# 干细胞与胃癌关系的研究进展

王宁, 陈凇, 赵向阳

## ■背景资料

胃癌是对人类健康危害极大的恶性肿瘤, 然而胃癌的发病机制还不清楚. 近年来, 随着对干细胞和肿瘤研究的深入, 已经有越来越多的证据表明至少一些肿瘤中存在干细胞, 肿瘤干细胞是肿瘤生长、侵袭、转移和复发的根源, 提出了肿瘤干细胞学说. 胃癌也可能来源于干细胞, 是一种干细胞疾病.

王宁, 陈凇, 赵向阳, 中国人民解放军总医院普通外科 北京市 100853

国家自然科学基金资助课题, No. 30570522

通讯作者: 陈凇, 100853, 北京市复兴路28号, 中国人民解放军

总医院普通外科. aning0516@hotmail.com

电话: 010-80666205 传真: 010-68219860

收稿日期: 2006-03-01 接受日期: 2006-03-15

## 摘要

胃癌是对人类健康危害极大的恶性肿瘤, 我国胃癌的年死亡率在各种恶性肿瘤中占首位. 胃癌的发病机制还不清楚. 近年来, 随着对干细胞和肿瘤研究的深入, 越来越多的证据表明干细胞和肿瘤细胞有很多相似之处, 肿瘤中某些细胞具有干细胞特性, 提出了肿瘤干细胞学说. 胃癌也可能来源于干细胞, 是一种干细胞疾病.

**关键词:** 干细胞; 肿瘤; 胃癌

王宁, 陈凇, 赵向阳. 干细胞与胃癌关系的研究进展. 世界华人消化杂志 2006;14(17):1710-1713

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/1710.asp>

## 0 引言

胃癌是对人类健康危害极大的恶性肿瘤, 我国胃癌每10万人口的年死亡率为25.21, 在各种恶性肿瘤中占首位. 胃癌的发病机制目前还不十分清楚. 近年来, 随着对干细胞和肿瘤研究的深入, 越来越多的证据表明干细胞和肿瘤细胞有很多相似之处, 肿瘤来源于干细胞的理论越来越受到重视, 干细胞与肿瘤关系的研究已经成为目前研究热点之一, 现对国内外有关干细胞与胃癌关系的研究进行综述.

## 1 干细胞与肿瘤

干细胞(stem cell)是一类具有自我更新(self-renewal)和增殖分化能力的细胞, 通过不对称分裂能产生和自己完全相同的子细胞, 还能分化为祖细胞. 干细胞分为胚胎干细胞和成体干细胞两大类. 胚胎干细胞(embryonic stem cell, ESC)为全能干细胞, 可以分化成人体各种细胞, 这些细胞又构成人体各种组织和器官, 如胚胎

干细胞在体外可以被诱导分化出包括3个胚层在内的所有分化细胞. 在动物体内, ESC可分化产生出由3个胚层细胞组成的畸胎瘤. 但ESC在临床应用中受到伦理学和取材困难等因素的限制. 成体干细胞(adult stem cell, ASC)存在于胎儿和成人各种组织及器官中, 来源广泛, 不涉及伦理问题. 过去认为成体干细胞具有组织特异性, 只能分化成特定的组织和器官. 但研究表明成体干细胞也具有强大的分化可塑性, 同样具有分化成其他细胞或组织的潜能.

随着对干细胞研究的不断深入, 在肿瘤研究领域, 亦加深了对肿瘤起源与发病机制的认识. 人们发现干细胞与肿瘤细胞之间存在着很多相似之处<sup>[1]</sup>, 他们都具有自我更新能力和分裂增殖的能力; 具有相似的细胞表面标志, 如Msi-1, CD133, Sox2, nestin, ABCG2/Bcrp1等<sup>[2-3]</sup>; 以及具有一些相同的细胞信号调节通路参与干细胞和肿瘤细胞的自我更新, 如Notch, Wnt, SHH, Oct3/4信号通路<sup>[4-7]</sup>. 由于肿瘤细胞与干细胞之间存在着许多相似性, 近年提出了肿瘤干细胞学说, 认为肿瘤组织中存在极少量肿瘤细胞, 在肿瘤中充当干细胞角色, 具有无限的自我更新能力, 能够产生与上一代完全相同的子代细胞; 并有多分化潜能和高度增殖能力, 产生不同表型的肿瘤细胞, 使肿瘤在体内不断扩大, 或形成新的肿瘤. 早在19世纪, 病理学家们就利用显微镜观察肿瘤组织, 发现了胚胎组织与肿瘤组织之间的相似性, 并提出了肿瘤可能起源于胚胎样组织<sup>[8]</sup>. Alison *et al*<sup>[9]</sup>认为: 肿瘤实际上是干细胞疾病, 因为仅持续存在于组织的细胞才能有足够充分的时间来接受肿瘤形成所必须的遗传改变信息. Caussinus *et al*<sup>[10]</sup>认为, 他们有可靠的证据表明某些类型的癌症是由于干细胞发生错误而产生的. 他们研究显示, 如果干扰干细胞中的某些特殊基因, 使关键分子在干细胞分裂时没有处于正确位置, 最终可能形成致命的肿瘤.

大部分混合瘤中虽然肿瘤细胞有各种不同的组织形态, 但却有遗传同源性, 说明他们很可能来源于一个共同的祖细胞<sup>[11]</sup>. 大多数肿瘤起源

于单个细胞,这些细胞转换为肿瘤起始细胞(肿瘤干细胞),他们具有在体内增殖和形成肿瘤的能力,然而肿瘤干细胞的起源仍然不是很清楚.研究发现,在机体发育和组织损伤的过程中,不同来源的细胞之间基因和胞质中物质的融合是一个很重要的生理过程,这种细胞融合和横向的基因传递事件也同一些癌症的基本特性相联系,而且可能在肿瘤干细胞发育过程中扮演了重要角色<sup>[12]</sup>.已经有越来越多的证据表明,至少一些肿瘤中存在干细胞(肿瘤干细胞),肿瘤干细胞是肿瘤生长、侵袭、转移和复发的根源,而肿瘤干细胞可能起源于机体的正常干细胞或其前体细胞. Bonnet *et al*<sup>[13]</sup>分离出人急性髓系白血病(AML)中的肿瘤干细胞为CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>细胞. 尽管这些细胞只占有AML细胞的0.2%,但是他们是唯一能在NOD/DCID鼠内形成AML移植瘤的细胞. 这就排除了所有AML细胞都能形成克隆的可能性,而能形成克隆的只是少数细胞亚群,并且能在动物体内形成移植瘤. Al-Hajj *et al*<sup>[14]</sup>建立了严重联合免疫缺陷小鼠模型,用于肿瘤干细胞的鉴定,并利用细胞表面标志物分离出了人乳腺癌肿瘤干细胞,这些肿瘤干细胞表面抗原为ESA<sup>+</sup>, Lin<sup>-</sup>, CD44<sup>+</sup>, CD24<sup>low</sup>.

## 2 胃干细胞与胃癌

随着对胃黏膜上皮细胞动力学、胃癌前病变、微小胃癌以及各种形态胃癌细胞的深入研究,使人们对过去的一些有关胃癌组织发生的学说产生了质疑,也许胃癌的组织起源细胞并不那么复杂,可能都起源于一种细胞-胃腺峡部的原始干细胞. 由于原始干细胞具有多向分化的潜能,再加之致癌因素及癌变过程的多样化,而使得最终发生的胃癌呈现了多种多样的形态差异和不同生物学行为. 胃干细胞是有自我更新和复制能力的原始细胞,属于成体干细胞,胃腺体多能干细胞通过向祖细胞分化,后者进一步分化形成胃的各种腺体细胞,这种特性在维持胃黏膜更新及保持组织内环境稳定方面起着重要作用. 同时,他可能是基因突变和积累的靶细胞,所以说胃干细胞可能在胃癌的最早期阶段发挥重要作用. 由于缺乏特异性标志,不了解调节胃干细胞增殖分化的分子通路,目前还没有理想的技术可以分离纯化出人类胃干细胞<sup>[15]</sup>. 因此这也就成为目前的研究热点.

胃腺体多能干细胞被认为存在于胃腺体峡部一带,于普通制备的标本中不易辨认,主要是

应用<sup>3</sup>H标记的胸腺嘧啶核苷注入实验动物体内后,以放射自显影术发现该部位摄取了胸腺嘧啶核苷,表明这些细胞处于活跃的增殖状态. 胃黏膜不同类型的前体细胞从这里产生,并向上或向下双方向迁移,最终形成成熟的胃黏膜细胞,即壁细胞、主细胞、黏液细胞和内分泌细胞. Tatematsu *et al*<sup>[16]</sup>通过对C3H/HeN↔BALB/c嵌合体小鼠研究发现,在正常嵌合体小鼠的胃肠道黏膜,每个腺体只包含CSA (C3H strain-specific antigen)阳性或阴性细胞,没有发现具有混合细胞的腺体. 胃底腺的表皮黏膜细胞(小凹上皮细胞)、颈黏液细胞、壁细胞和主细胞都来源于同一细胞. 同样,每个胃底腺的表皮黏液细胞和幽门腺细胞也来源于单一的祖细胞. 以上这些都说明各种类型的胃腺体细胞都起源于单一的祖细胞. Yang *et al*<sup>[17]</sup>研究表明发育中鼠的胃底腺干细胞最初分散在上皮各层,随后集中在小凹深层,随着胃底腺的成熟,干细胞离开腺体基底部向胃腔方向移居. 出生4 wk后胃底腺发育渐趋完善,干细胞被限制在腺体峡部. 成年鼠胃底腺峡部的干细胞分化形成黏膜表面黏液细胞和腺细胞.

在正常情况下,组织特异性干细胞产生适应其微环境的特定组织细胞类型. 在胃黏膜内存在潜能干细胞,即胃干细胞,他在正常情况下分化为胃黏膜细胞,当受到持续的炎症刺激、自身抗体或其他因素作用时转向增殖为肠的细胞,如吸收细胞、杯状细胞和潘氏细胞,即肠上皮化生. 上皮化生过程是组织细胞分化异常所致,这种细胞分化异常发生在干细胞水平<sup>[18]</sup>. Inada *et al*<sup>[19]</sup>认为人胃的肠上皮化生分为两种类型:一种是胃肠混合型,另一种是单纯肠型. 胃肠混合型中既有胃表型细胞(胃小凹和幽门腺细胞),也有肠表型细胞(杯状、肠吸收和潘氏细胞). 胃细胞类型分析研究表明同一个干细胞可产生胃、肠表型细胞,结果提示胃的干细胞在肠上皮化生过程中表现出异常的细胞分化. 胃干细胞可以产生胃型和肠型细胞,与之类似,各种组织类型胃癌的表型表达能清晰的分为胃型和肠型上皮细胞. 胃癌表型表达的异质化假定反映了向这两个方向分化的内在潜能. 作为独立的组织类型,早期胃癌主要包括胃型细胞,在胃癌进展过程中可以清楚地观察到表型从胃型转到肠型. 资料表明:对于胃癌,肠上皮化生可能不是癌前病变,而是肠型细胞独立出现在肠上皮化生和胃癌的胃黏膜中. 胃黏膜的肠上皮

## ■ 研发前沿

肿瘤与干细胞关系是目前研究的热点之一. 本文从干细胞与肿瘤关系、胃干细胞与胃癌、骨髓间充质干细胞与胃癌等三个方面,系统、全面地综述了干细胞与胃癌关系的研究进展.

## ■名词解释

1 干细胞(stem cell): 是一类具有自我更新(self-renewal)和增殖分化能力的细胞. 通过不对称分裂能产生和自己完全相同的子细胞, 还能分化为祖细胞. 干细胞分为胚胎干细胞和成体干细胞两大类.

2 肿瘤干细胞: 肿瘤组织中存在极少量肿瘤细胞, 在肿瘤中充当干细胞角色, 具有无限的自我更新能力, 能够产生与上一代完全相同的子代细胞; 并有多种分化潜能和高增殖能力, 产生不同表型的肿瘤细胞, 使肿瘤在体内不断扩大, 或形成新的肿瘤. 肿瘤干细胞是肿瘤生长、侵袭、转移和复发的根源.

化生和癌细胞可能表现一种同源异位转化<sup>[20]</sup>.

根据Lauren病理分型, 胃癌可分为弥漫胃癌和肠型胃癌. 弥漫型胃癌被认为直接起源于胃黏膜, 可能发生于胃腺的干细胞区域, 镜下无腺样结构. 肠型胃癌认为源于肠上皮化生, 肿瘤中可见腺泡分化. 胃癌的发生是一个多步骤现象, 以癌前病变开始, 通常是慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生. 在这里胃腺体被黏液分泌细胞所代替, 可发生在胃体、胃窦和胃体-胃窦交界处. 如果胃底黏膜腺体出现分泌黏液的细胞, 被称为假幽门化生、黏液化生或胃窦化. 通常认为幽门腺化生是干细胞基因重组造成的<sup>[21]</sup>. Tatematsu *et al*<sup>[22]</sup>发现用N-甲基-N-亚硝基脲染色的C3H/HeN↔Balb/c嵌合小鼠胃癌细胞由同一亲本类型细胞组成.

综合各种资料和研究结果, 认为在各种类型胃癌的组织发生上, 用胃腺多能干细胞起源来解释比较合理. 干细胞通过不对称分裂可以产生子代原始干细胞和定向干细胞, 癌变过程可能起始于原始干细胞, 也可能起始于定向干细胞.

## 3 骨髓间充质干细胞与胃癌

成人间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)主要来源于骨髓, 是具有多向分化潜能的成体干细胞. 骨髓MSC是体外培养的骨髓基质细胞(stromal cells)群体中的一类细胞组分, 不表达造血干细胞表面抗原CD34, CD14及白细胞表面抗原CD45. 骨髓MSC表达SH2, SH3, CD29, CD106和CD166等表面抗原. PDGF作为结缔组织生长因子, 对体外MSC生长有理想的促进作用<sup>[23]</sup>. 在合适的条件下, MSC容易诱导分化为间充质组织细胞, 如成骨细胞和其他结缔组织细胞. MSC也可分化为神经细胞、肝细胞及肌肉细胞. 来源于中胚层的骨髓MSC可跨越胚层界限, 也可向来源于内胚层及外胚层的组织、细胞分化<sup>[24]</sup>. Serakinci *et al*<sup>[25]</sup>在活体外研究表明成人间充质干细胞可能是恶性转化的靶细胞. Houghton *et al*<sup>[26]</sup>发现在幽门螺旋杆菌所致的慢性炎症的小鼠模型中, 骨髓细胞(能够通过特异性的标记检测出)能从骨髓迁移至胃黏膜损伤处参与损伤修复, 但是这种修复由于慢性炎症的刺激而成为异常修复, 骨髓细胞能够转化为上皮细胞, 但不是正常的胃上皮细胞, 他有化生的表现, 骨髓细胞修复而形成的胃黏膜腺体出现紊乱、畸形, 与胃癌前期变化非常相似, 最后这

些骨髓源性的细胞增殖形成胃癌. 最后作者还断定参与损伤修复的是骨髓间充质干细胞. 然而, 这项研究并没有提供充足的证据来说明骨髓细胞确实是分化为上皮细胞而不仅仅是和上皮细胞融合. 而且, 由于没有特异的标记物, 还不能说明人类胃癌是否就是由于骨髓细胞造成的<sup>[27-28]</sup>. 普遍认为胃肠道间质瘤起源于间充质干细胞<sup>[29]</sup>.

总之, 大量的观察和实验结果已证明, 肿瘤中存在肿瘤干细胞. 虽然肿瘤干细胞理论目前还有许多空白之处, 针对胃癌, 还不清楚干细胞转化为肿瘤干细胞的具体机制以及胃癌中肿瘤干细胞的特异标志物等等, 更多的观点是基于现象的分析和理论的推测. 但随着分离工作的不断进展, 胃癌干细胞有望部分替代胃癌细胞系, 而成为更加理想的研究工具. 毫无疑问, 用干细胞理论研究肿瘤的发生机制, 有助于研究观念的转变及对肿瘤本质的理解, 为临床有效地诊断出恶性肿瘤细胞的存在部位, 寻找肿瘤发生的功能蛋白作为潜在的治疗靶点, 提供了新的方法. 随着技术和观念的不断飞跃, 相信这一目标终会达到.

## 4 参考文献

- 1 Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001; 414: 105-111
- 2 Akasaka Y, Saikawa Y, Fujita K, Kubota T, Ishikawa Y, Fujimoto A, Ishii T, Okano H, Kitajima M. Expression of a candidate marker for progenitor cells, Musashi-1, in the proliferative regions of human antrum and its decreased expression in intestinal metaplasia. *Histopathology* 2005; 47: 348-356
- 3 Bunting KD. ABC transporters as phenotypic markers and functional regulators of stem cells. *Stem Cells* 2002; 20: 11-20
- 4 Byun T, Karimi M, Marsh JL, Milovanovic T, Lin F, Holcombe RF. Expression of secreted Wnt antagonists in gastrointestinal tissues: potential role in stem cell homeostasis. *J Clin Pathol* 2005; 58: 515-519
- 5 Mazieres J, He B, You L, Xu Z, Jablons DM. Wnt signaling in lung cancer. *Cancer Lett* 2005; 222: 1-10
- 6 Katoh Y, Katoh M. Hedgehog signaling pathway and gastric cancer. *Cancer Biol Ther* 2005; 4: 1050-1054
- 7 Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005; 26: 495-502
- 8 Sell S. Stem cell origin of cancer and differentiation therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 51: 1-28
- 9 Alison MR, Poulson R, Forbes S, Wright NA. An introduction to stem cells. *J Pathol* 2002; 197: 419-423
- 10 Caussinus E, Gonzalez C. Induction of tumor growth by altered stem-cell asymmetric division

- in *Drosophila melanogaster*. *Nat Genet* 2005; 37: 1125-1129
- 11 Huang J, Behrens C, Wistuba II, Gazdar AF, Jagirdar J. Clonality of combined tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 437-441
  - 12 Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ. Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat Rev Cancer* 2005; 5: 899-904
  - 13 Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; 3: 730-737
  - 14 Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 3983-3988
  - 15 Modlin IM, Kidd M, Lye KD, Wright NA. Gastric stem cells: an update. *Keio J Med* 2003; 52: 134-137
  - 16 Tatematsu M, Masui T, Fukami H, Yamamoto M, Nakanishi H, Inada K, Kusakabe M, Sakakura T. Primary monoclonal and secondary polyclonal growth of colon neoplastic lesions in C3H/HeN $\leftrightarrow$ BALB/c chimeric mice treated with 1,2-dimethylhydrazine immunohistochemical detection of C3H strain-specific antigen and simple sequence length polymorphism analysis of DNA. *Int J Cancer* 1996; 66: 234-238
  - 17 Yang DH, Tsuyama S, Ge YB, Wakamatsu D, Ohmori J, Murata F. Proliferation and migration kinetics of stem cells in the rat fundic gland. *Histol Histopathol* 1997; 12: 719-727
  - 18 Slack JM. Stem cells in epithelial tissues. *Science* 2000; 287: 1431-1433
  - 19 Inada K, Tanaka H, Nakanishi H, Tsukamoto T, Ikehara Y, Tatematsu K, Nakamura S, Porter EM, Tatematsu M. Identification of Paneth cells in pyloric glands associated with gastric and intestinal mixed-type intestinal metaplasia of the human stomach. *Virchows Arch* 2001; 439: 14-20
  - 20 Tatematsu M, Tsukamoto T, Inada K. Stem cells and gastric cancer: role of gastric and intestinal mixed intestinal metaplasia. *Cancer Sci* 2003; 94: 135-141
  - 21 Schier S, Wright NA. Stem cell relationships and the origin of gastrointestinal cancer. *Oncology* 2005; 69 Suppl 1: 9-13
  - 22 Tatematsu M, Fukami H, Yamamoto M, Nakanishi H, Masui T, Kusakabe N, Sakakura T. Clonal analysis of glandular stomach carcinogenesis in C3H/HeN $\leftrightarrow$ BALB/c chimeric mice treated with N-methyl-N-nitrosourea. *Cancer Lett* 1994; 83: 37-42
  - 23 Yang M, Li K, Lam AC, Yuen PM, Fok TF, Chesterman CN, Chong BH. Platelet-derived growth factor enhances granulopoiesis via bone marrow stromal cells. *Int J Hematol* 2001; 73: 327-334
  - 24 Daley GQ, Goodell MA, Snyder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2003; 398-418
  - 25 Serakinci N, Guldberg P, Burns JS, Abdallah B, Schroder H, Jensen T, Kassem M. Adult human mesenchymal stem cell as a target for neoplastic transformation. *Oncogene* 2004; 23: 5095-5098
  - 26 Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, Cai X, Fox JG, Goldenring JR, Wang TC. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004; 306: 1568-1571
  - 27 Marx J. Medicine. Bone marrow cells: the source of gastric cancer? *Science* 2004; 306: 1455-1457
  - 28 Secko D. Do stem cells cause gastric cancer? *CMAJ* 2005; 172: 325-326
  - 29 Ogasawara N, Tsukamoto T, Inada K, Mizoshita T, Ban N, Yamao K, Joh T, Itoh M, Tatematsu M. Frequent c-Kit gene mutations not only in gastrointestinal stromal tumors but also in interstitial cells of Cajal in surrounding normal mucosa. *Cancer Lett* 2005; 230: 199-210

## ■同行评价

本文从干细胞与肿瘤的关系、胃干细胞与胃癌、骨髓间充质干细胞与胃癌等三个方面,系统、全面地综述了干细胞与胃癌关系的研究进展,所引文献基本涵盖了代表性的研究论文,内容较为丰富,文字通顺流畅,对开展相关研究有较大的参考价值。

电编 张敏 编辑 潘伯荣